

Caracterización clínica-inmunogenética de pacientes cubanos con variantes alélicas S y Z de la enzima *alfa-1* antitripsina

Immunogenetic Characterization of Cuban Patients with S and Z Allelic Variants of Alpha-1-Antitrypsin Enzyme

Sergio Fernández García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4923-1526>

Bárbara Torres Rives² <https://orcid.org/0000-0001-9729-5172>

Teresa Collazo Mesa² <https://orcid.org/0000-0002-3984-9189>

Hilda Roblejo Balbuena² <https://orcid.org/0000-0002-5895-8057>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

²Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: sfernandezgarcia1976@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El déficit de alfa-1 antitripsina es una enfermedad genética autosómica recesiva. Crecientes evidencias vinculan sus variantes alélicas S y Z con trastornos del sistema inmune y expresión clínica multisistémica.

Objetivo: Describir las características clínicas-inmunogenéticas en un grupo de pacientes cubanos con variantes alélicas S y Z de la enzima alfa-1 antitripsina.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal tipo serie de casos. Se estudiaron 27 pacientes (18 femeninos y 9 masculinos) atendidos de manera conjunta en las Consultas de Inmunogenética del Centro Nacional de Genética Médica y de Neumología en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, durante el período enero 2020 – junio 2025. Se realizó la delineación clínico-genética y estudios de autoinmunidad.

Resultados: El genotipo MS de la enzima alfa-1 antitripsina predominó (70,4 %), seguido de MZ (18,5 %), SS (7,4 %) y SZ (3,7 %). Las manifestaciones clínicas se distribuyeron, fundamentalmente en el sistema respiratorio (50,9 %), sistema inmunitario (23,2 %), piel (10,1 %), sistema digestivo (10,1 %). Siete pacientes tuvieron diagnóstico de enfermedad autoinmune específica, otros ocho pacientes presentaron positividad en alguno de los parámetros de autoinmunidad.

Conclusiones: En pacientes con desregulación del sistema inmune, especialmente con manifestaciones respiratorias, dermatitis atópica grave, hipertransaminemia o

enfermedades autoinmunes, se recomienda incluir la búsqueda activa de los alelos S y Z de la enzima alfa-1 antitripsina como parte del protocolo diagnóstico.

Palabras clave: déficit de alfa-1 antitripsina; D-AAT; variantes S y Z; inmunogenética; enfermedades autoinmunes; serie de casos.

ABSTRACT

Introduction: Alpha-1 antitrypsin deficiency is an autosomal recessive genetic disease. Growing evidence links its S and Z allelic variants with immune system disorders and multisystem clinical expression.

Objective: To describe the clinical-immunogenetic characteristics in a group of Cuban patients with S and Z allelic variants of the alpha-1 antitrypsin enzyme.

Methods: Descriptive cross-sectional study, case series type. Twenty-seven patients (18 females and 9 males) attended jointly at the Immunogenetics Consultations of the National Center of Medical Genetics and at the Pneumology Department of the "Hermanos Ameijeiras" Clinical Surgical Teaching Hospital were studied during the period January 2020 – June 2025. Clinical-genetic delineation and autoimmunity studies were performed.

Results: The MS genotype of the alpha-1 antitrypsin enzyme predominated (70.4 %), followed by MZ (18.5 %), SS (7.4%), and SZ (3.7 %). Clinical manifestations were distributed mainly in the respiratory system (50.9 %), immune system (23.2 %), skin (10.1 %), and digestive system (10.1 %). Seven patients had a diagnosis of a specific autoimmune disease, and another eight patients presented positivity in some autoimmunity parameters.

Conclusions: In patients with immune system dysregulation, especially with respiratory manifestations, severe atopic dermatitis, hypertransaminasemia, or autoimmune diseases, it is recommended to include active screening for the S and Z alleles of the alpha-1 antitrypsin enzyme as part of the diagnostic protocol.

Keywords: alpha-1 antitrypsin deficiency; AATD; S and Z variants; immunogenetics; autoimmune diseases; case series.

Recibido: 03/06/2026

Aceptado: 18/08/2026

Introducción

El déficit de alfa-1 antitripsina (D-AAT) es una de las enfermedades genéticas monogénicas más prevalentes en el ser humano. A pesar de ello, continúa siendo

ampliamente infradiagnosticada. La ausencia de sospecha clínica y la no disponibilidad de medios hacen que el diagnóstico ocurra en fases muy avanzadas de la enfermedad pulmonar.⁽¹⁾

Diversas guías internacionales recomiendan la detección del D-AAT en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de inicio precoz sin exposición medio ambiental ni tabaquismo activo o pasivo, asma persistente refractaria al tratamiento, bronquiectasias bibasales, disnea progresiva sin causa aparente, hepatopatía criptogénica, familiares directos de afectados, vasculitis sistémica con anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo de patrón citoplasmático (ANCA) positivo y paniculitis neutrofílica.⁽²⁾

La prevalencia varía de 1:2.000 a 1:5.000 en Europa, de 1:5.000 a 1:10.000 en Estados Unidos de América y Canadá, y es cinco veces menor en Latinoamérica.⁽³⁾ En Cuba, la frecuencia génica reportada en la década del 70 fue de 0,022 y 0,019 para las mutaciones Z y S, respectivamente.⁽⁴⁾

En 1963 Laurell y Eriksson asociaron el D-AAT con el enfisema pulmonar, varios autores han descrito una relación entre esta deficiencia y los trastornos inmunológicos.⁽⁵⁾ En Portugal se documentó un caso de inmunodeficiencia común variable concomitante con D-AAT y bronquiectasias.⁽⁶⁾ Otras investigaciones en Alemania concluyeron que debe cuantificarse la proteína alfa-1 antitripsina (AAT) en todo paciente con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria.⁽⁷⁾ Por otro lado, se ha reportado mejoría clínica en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico al administrar la enzima AAT exógenamente.⁽⁸⁾

En Cuba, la bibliografía sobre esta relación es escasa. El único estudio previo localizado, determinó los fenotipos AAT en 35 pacientes cubanos con artritis reumatoide, en el cual se encontró un incremento significativo de los fenotipos no-MM en comparación con el grupo control.⁽⁹⁾

La presente investigación se propuso caracterizar desde la perspectiva clínica e inmunogenética a pacientes cubanos con variantes alélicas S y Z de la enzima alfa-1 antitripsina, la determinación de estas variantes genéticas y su posterior descripción es novedoso en Cuba, y contribuye a la atención médica de estos casos.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal tipo serie de casos. Se tuvo en cuenta para los criterios de inclusión la presencia de una de las variantes alélicas S o Z de la enzima AAT; los pacientes que manifestaron por escrito su consentimiento para participar en la investigación, y en cuanto a los criterio de

exclusión fueron aquellos pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor o inmunoestimulante en los tres meses previos a la inclusión en el estudio.

La población accesible estuvo constituido por 209 pacientes evaluados de manera conjunta en las Consultas de Inmunogenética del Centro Nacional de Genética Médica y de Neumología en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, durante el período enero 2020 – junio 2025, a los que se les realizó la determinación del genotipo de la enzima AAT, en el Laboratorio de Biología Molecular del Centro Nacional de Genética Médica, por tener alguno de los criterios de estudio molecular establecidos en guías internacionales (EPOC, asma mal controlada, bronquiectasias, hepatopatía de causa desconocida, paniculitis, vasculitis, disnea crónica progresiva, familiares de primer grado con D-ATT confirmado).^(10,11)

La población de estudio quedó conformada por 27 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no cumplieron los de exclusión en el período de estudio.

La genotipificación de la enzima AAT se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa, según el protocolo establecido por el Laboratorio de Biología Molecular del Centro Nacional de Genética Médica,⁽¹²⁾ no hubo ningún paciente con genotipo ZZ.

Se realizaron los estudios de autoinmunidad a todos los pacientes seleccionados, en el Laboratorio de Inmunología del mismo centro, mediante ensayos comerciales (ORGENTEC, Alemania) e incluyeron: factor reumatoide (FR) e inmunocomplejos circulantes (ICC) por precipitación con polietilenglicol, anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-ADNdc) por ELISA y anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Se emplearon medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y porcentajes). La información se presenta mediante tablas y para llevar a cabo lo anteriormente expuesto se utilizó el paquete estadístico Statistical Package Social Science (SPSS) versión 20.0.

El estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética de las instituciones participantes, y se desarrolló en cumplimiento según expone la Declaración de Helsinki⁽¹³⁾ y la Resolución Ministerial No. 219/2007 del Ministerio de Salud Pública de Cuba, que norma la protección de la información genética en investigaciones.

Resultados

En la muestra estudiada, el sexo femenino predominó (66,7 %; n = 18) sobre el masculino (33,3 %; n = 9). El genotipo MS fue el más frecuente, con 19 pacientes

(70,4 %), seguido de MZ con 5 (18,5 %), SS con 2 (7,4 %) y SZ con 1 (3,7 %). Más de las tres cuartas partes de los pacientes se encuentran en el grupo de 18-50 años (77,8 %) (tabla 1).

Tabla 1- Distribución de pacientes según genotipo de la enzima AAT, edad y sexo

Genotipo	18-50 años n (%)	51-65 años n (%)	Total n (%)
MS	16 (59,3)	3 (11,1)	19 (70,4)
SS	0	2 (7,4)	2 (7,4)
MZ	4 (14,8)	1 (3,7)	5 (18,5)
SZ	1 (3,7)	0	1 (3,7)
Total	21 (77,8)	6 (22,2)	27 (100)

En el sistema respiratorio predominaron las infecciones respiratorias recurrentes, el asma grave persistente y la rinitis no alérgica. Se documentó enfisema pulmonar en una paciente con genotipo SS de 50 años, bronquiectasia en un caso y manifestaciones alérgicas en tres. En el sistema cardiovascular, las patologías encontradas fueron miocarditis, valvulopatía mitral y angina microvascular (un paciente en cada caso).

En el sistema digestivo fue más frecuente la hipertransaminasemia. En el sistema endocrino, un paciente adulto (genotipo MS) fue diagnosticado con diabetes *mellitus* tipo 2. En piel, se identificaron seis casos con dermatitis atópica grave y un caso de paniculitis neutrofílica.

En relación con el sistema inmunitario, siete casos tuvieron antecedentes de inmunodeficiencia, dos pacientes tenían diagnóstico de hepatitis autoinmune, y otro caso de artritis reumatoide. El resto de los diagnósticos del sistema inmune se concretaron en el transcurso de la investigación: síndrome antifosfolipídico (un caso, genotipo MS), esclerodermia (un caso, genotipo MS), enfermedad mixta del tejido conectivo (un caso, genotipo MS), síndrome de Sjögren (un caso, genotipo MS), fibromialgia (2 casos, genotipos SS y MS).

Como parte del interrogatorio, en el examen físico y la revisión de las historias clínicas, las manifestaciones del sistema respiratorio constituyeron el 50,9 % del total (35/69), las del sistema inmune 23,2 % (16/69), las digestivas y las de piel 10,1 % (7/69), seguidas en menor frecuencia por las cardiovasculares 4,3 % (3/69) (tabla 2).

Tabla 2- Distribución de pacientes con enfermedades, signos y síntomas clínicos según la presencia de los alelos S o Z

	Genotipo				Total	
Enfermedad, signos y síntomas	MS	SS	MZ	SZ	N (%)	
n = 27	n	n	n	n		
Sistema respiratorio						
Asma grave persistente (n = 9)	4	2	3	0	9	35 (50,9)
Bronquiectasia	1	0	0	0	1	
EPOC/enfisema pulmonar	0	1	0	0	1	
Infecciones respiratorias recurrentes	9	2	1	-	12	
Manifestaciones alérgicas	1	0	1	1	3	
Rinitis no alérgica	5	1	3	0	9	
Sistema cardiovascular						
Miocarditis	1	0	0	0	1	3 (4,3)
Valvulopatía mitral	1	0	0	0	1	
Angina microvascular	1	0	0	0	1	
Sistema digestivo						
Hipertransaminasemia	2	1	0	1	4	7 (10,1)
Hepatopatías de causa desconocida	1	0	0	0	1	
Cirrosis hepática	1	0	0	0	1	
Carcinoma hepático	1	0	0	0	1	
Endocrino						
Diabetes <i>mellitus</i> II	1	0	0	0	1	1 (1,4)
Piel						
Paniculitis neutrofólica	0	1	0	0	1	7 (10,1)

Dermatitis atópica severa	5	0	1	0	6	
Sistema inmunitario						
Antecedentes de inmunodeficiencia	5	0	2	0	7	16 (23,2)
Hepatitis autoinmune	2	0	0	0	2	
Síndrome antifosfolípido	1	0	0	0	1	
Esclerodermia	1	0	0	0	1	
Enfermedad mixta del tejido conectivo	1	0	0	0	1	
Síndrome de Sjögren	1	0	0	0	1	
Fibromialgia	1	1	0	0	2	
Artritis reumatoide	0	1	0	0	1	
Total						69 (100,0)

Como parte de los estudios de autoinmunidad, 12 pacientes no tuvieron ningún parámetro positivo. Ocho pacientes presentaron positividad en alguno de los parámetros de autoinmunidad evaluados, en los que no se confirmó enfermedad autoinme. Dentro de este grupo, el factor reumatoideo (FR) y los inmunocomplejos circulantes (ICC) resultaron positivos en tres pacientes cada uno; los anticuerpos antinucleares (ANA) en dos pacientes y los anticuerpos contra ADN de doble cadena (anti-ADNdc) en dos pacientes. En dos de estos pacientes coexistieron dos parámetros positivos: ANA positivo y anti-ADNdc.

Entre los pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune específica, el parámetro positivo más frecuente fue ANA. Se resume los hallazgos según genotipo (tabla 3).

Tabla 3- Parámetros de autoinmunidad positivos según genotipo

Parámetro N= 27		MS	SS	MZ	SZ	Subtotal
Sin enfermedad autoinmune n = 8*	FR	2	1	0	0	3
	ICC	1	2	0	0	3
	ANA	1	1	0	0	2
	Anti-ADNdc	0	2	0	0	2
Con enfermedad autoinmune n = 7*	FR	3	1	0	0	4
	ICC	4	1	0	0	5
	ANA	6	0	0	0	6
	Anti-ADNdc	1	0	0	0	1
Ninguno parámetro positivo n = 12		6	0	5	1	12

Leyenda: FR = factor reumatoideo; ICC = inmunocomplejos circulantes; ANA = anticuerpos antinucleares; anti-ADNdc = anticuerpos contra ADN de doble cadena.

* La suma no se corresponde con el subtotal porque hay pacientes con más de un parámetro positivo.

Fuente: Base de datos de la investigación.

Discusión

Los estudios sobre el D-AAT muestran que la distribución por sexos es bastante equilibrada, aunque en algunas series hay un ligero predominio de hombres.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, las mujeres con esta condición tienen una forma de la enfermedad cualitativamente diferente y más grave en términos de síntomas y exacerbaciones, a pesar de tener mejor función pulmonar y menos factores de riesgo.

Estudios observacionales han identificado al sexo femenino como un factor de riesgo independiente y sugieren un efecto negativo de las hormonas sexuales femeninas en la producción de la proteína AAT.⁽¹⁵⁾ Por otro lado, esta diferencia de género puede deberse a la mayor tendencia que tienen las mujeres de asistir a consultas médicas.

El predominio del genotipo MS (70,4 %) en la serie es consistente con la epidemiología del D-AAT. García y otros⁽¹⁶⁾ reportaron en España que el 30 % de los pacientes con EPOC eran portador de un alelo deficitario en heterocigosis. La frecuencia reportada de los alelos S y Z en la población cubana,⁽⁴⁾ justifica que el genotipo heterocigótico MS sea el más frecuente.

La infección respiratoria recurrente fue la manifestación más común, lo que puede explicarse por la ruptura del equilibrio entre la AAT y la elastasa neutrofílica, cuyo rol en la defensa, frente a infecciones se ve comprometido con niveles bajos de AAT. Estas infecciones representan, además un factor de riesgo para las complicaciones clásicas del D-AAT: enfisema panacinar bibasal y bronquiectasias.⁽¹⁷⁾

La literatura ha reportado que pacientes con genotipo MZ, tienen un perfil de citocinas proinflamatorias (IL-17 elevada, IFN- γ disminuido) con un aumento de la inflamación neutrofílica en vías respiratorias, incluso en ausencia de obstrucción al flujo aéreo.^(18,19,20) Por otro lado, las infecciones son de las teorías más acertadas, que contribuyen al desencadenamiento de enfermedades autoinmunes por la pérdida de la tolerancia,⁽²¹⁾ de inmunodeficiencia y autoinmunidad.⁽²²⁾

La relación entre D-AAT y asma encontrada en esta serie es consistente con la literatura revisada. Colp y otros⁽²³⁾ y Townley y otros⁽²⁴⁾ reportaron mayor hiperreactividad bronquial en sujetos con genotipo MS en comparación con MZ y MM. Jiménez⁽²⁵⁾ señaló que los pacientes MS y el tabaquismo son factores asociados al asma. La hiperreactividad bronquial en pacientes con D-AAT se asocia a un mayor descenso del volumen espiratorio forzado (FEV1) y a un peor pronóstico de la enfermedad.⁽²⁶⁾

La presencia de enfisema en una paciente (genotipo SS) de 50 años contrasta con lo reportado por Castillo y otros,⁽²⁷⁾ asociaron el enfisema, fundamentalmente con el genotipo ZZ (96 %) y en menor medida con el genotipo SZ (4 %). No obstante, en registros bien caracterizados, alrededor de 23- 27 % de los individuos SS presentan enfisema.^(28,29) Este hallazgo subraya la gran variabilidad de la expresión clínica del D-AAT y el posible rol de modificadores genéticos y factores exógenos entre ellos el humo del cigarro.⁽²⁵⁾

Aunque la mayoría de las manifestaciones digestivas se observan en pacientes con genotipo ZZ, se señala que factores exógenos como: los virus de hepatitis B y C, los antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol, la obesidad y las mutaciones de genes contiguos pueden incrementar la acumulación de polímeros en los hepatocitos, independientemente del genotipo,⁽³⁰⁾ lo que puede explicar los hallazgos en este grupo de pacientes. Con evidencia más limitada, existe un reporte de caso de un paciente con genotipo MS y presencia de cirrosis hepática.⁽³¹⁾

En relación con las enfermedades endocrinas, Rodríguez-Comas y otros⁽³²⁾ demostraron en modelos murinos que la AAT protege a las células beta pancreáticas de la citotoxicidad inducida por macrófagos activados con polipéptido amiloide de islotes (hIAPP) y revierte la intolerancia a la glucosa, señalando el potencial terapéutico y diagnóstico de la AAT en la diabetes *mellitus* tipo 2.

La presencia de dermatitis atópica grave en seis casos refleja la influencia negativa de la AAT sobre la acción antiproteasa, lo que genera inflamación con predominio neutrofílico y secreción de citocinas a nivel cutáneo.⁽³³⁾

La asociación entre el D-AAT y los estados de inmunodeficiencia, particularmente la inmunodeficiencia común variable, encuentra un fundamento biológico en la proximidad de los *loci* SERPINA1 e IGHG en el cromosoma 14q32. Esta disposición genómica, sumada a la coexistencia clínicamente documentada de ambas enfermedades en pacientes con genotipo MZ y la presencia de bronquiectasias como manifestación compartida, sugiere que la desregulación inmune en el DAAT, no es meramente funcional, derivada de la deficiencia de la proteína AAT, sino que podría tener una base genética estructural que involucra la variabilidad en la región cromosómica 14q.^(34,35)

Futuros estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y de secuenciación de región larga en este cromosoma podrían identificar haplotipos de riesgo compartidos que expliquen el espectro completo de manifestaciones inmunológicas en pacientes con variantes de SERPINA1.^(34,35)

La presencia de enfermedades autoinmunes en más de la quinta parte de los pacientes de esta serie apoya la hipótesis de una desregulación inmune subyacente en el D-AAT. Los mecanismos propuestos incluyen: la activación linfocitaria aberrante por ausencia de inhibición proteásica adecuada, la activación policlonal de células B y la liberación de neoantígenos derivada de la inflamación crónica persistente.⁽³⁶⁾

En relación con la esclerodermia, Barnes y otros⁽³⁷⁾ señalaron a la AAT como posible opción terapéutica por sus propiedades antiinflamatorias y antifibróticas. El caso de síndrome de Sjögren concuerda con Singh y otros⁽³⁸⁾ evidenciaron una disminución en la expresión de AAT en las glándulas salivales de pacientes con este síndrome. Los dos casos de fibromialgia coinciden con lo reportado por Blanco y otros⁽³⁹⁾ controlaron, eficientemente los síntomas de fibromialgia con infusiones de AAT.

El único caso de artritis reumatoide con altos títulos de antipéptidos cíclicos citrulinados es coherente con lo reportado por McCarthy y otros⁽⁴⁰⁾ los cuales confirmaron que la variación genética del gen AAT se asocia con mayor producción de autoanticuerpos en la AR y con los hallazgos de Grimstein y otros⁽⁴¹⁾ al demostraron que las terapias génicas y proteicas de la AAT retardan el desarrollo de la artritis en modelos murinos.

En relación con los parámetros de autoinmunidad evaluados, en los cuales no se confirmó enfermedad autoinmune es importante señalar que el FR y los ICC pueden detectarse a títulos bajos en el 5-10 % de individuos normales.⁽⁴²⁾ En el caso de los

ANA, de acuerdo con el American College of Rheumatology, hasta un 15 % de los individuos sanos pueden presentar anticuerpos antinucleares positivos, y se considera que un título de 1:160 es el punto de corte clínicamente más relevante.⁽⁴³⁾

Las principales limitaciones de este estudio derivan de su diseño como serie pequeña de casos, y de la falta de cuantificación serológica de los niveles de AAT, lo que restringe el análisis de la relación entre las variantes alélicas S y Z y las manifestaciones clínicas.

Se concluye que en los pacientes con desregulación del sistema inmune, especialmente con manifestaciones respiratorias, dermatitis atópica grave, hipertransaminasemia o enfermedades autoinmunes, se debe incluir la búsqueda activa de los alelos S y Z de la enzima alfa-1 antitripsina como parte del protocolo diagnóstico.

Referencias bibliográficas

1. Ramírez-Quesada Wagner, Hevia-Urrutia Francisco, Rojas-Alvarado Marlon, Brenes-Pino Fernando, Alfaro-Alcocer Eduardo, Sauma-Rodríguez Johanna *et al.* Déficit de Alfa-1 antitripsina, una causa de hepatopatía crónica comúnmente insospechada en el adulto: presentación de 9 casos con revisión de literatura. Rev Gastroenterol. Perú. 2019 [acceso 27/05/2026];39(2):127-31. Disponible en: https://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292019000200006&lng=es
2. Miravilles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, *et al.* European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017;50(5):1700610. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>
3. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, *et al.* The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. Chronic Obstr Pulm Dis. 2016;3(3):668-82. DOI: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182>
4. Barrios-García B. Estudio de la incidencia de alfa-1 antitripsina. [Tesis] La Habana: ICBP Victoria de Girón;1977.
5. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. 1963. COPD. 2013;10(Suppl 1):3-8. DOI: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.771956>
6. Sousa CS, Teixeira V, Pereira V, Pinheiro RB, Seixas S, Martins N. A rare case of pulmonary disease combining alpha-1-antitrypsin deficiency and common variable

- immunodeficiency. Pulmonology. 2020;26(6):406-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.016>
7. Evers G, Schulze AB, Thrull M, Hering JP, Schülke C, Wiewrodt R, Wittkowski H, Schmidt LH, Mohr M. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Pulmonary Morbidity in Patients with Primary Immunodeficiency Disease: A Single-Center Experience. *Can Respir J*. 27;2020:4019608. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4019608>
8. Song S. Alpha-1 Antitrypsin Therapy for Autoimmune Disorders. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2018;5(4):289-301. DOI: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.5.4.2018.0131>
9. Menéndez Alejo Francisco, Menéndez Alejo Ibis, Mederos Oviedo Aracely, Castro Marrero Jesús, Barrios García Bárbara. Fenotipos alfa-1 antitripsina en pacientes cubanos con artritis reumatoidea. *Rev Cubana Med* 1995 [acceso 27/05/2026];34(3):163-8. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231995000300004&lng=es
10. Hernández P, Bossé Y, Bush P, Chapman KR, Maltais F, Penz ED, *et al*. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Targeted Testing and Augmentation Therapy: A Canadian Thoracic Society Meta-Analysis and Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2025;167(4):1044-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.08.037>
11. Kueppers F, Sanders C. State-of-the-art testing for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(2):108-114. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap>
12. González QY, Collazo MT, Gómez MM. Implementación del diagnóstico molecular de la deficiencia de la alfa-1-antitripsina en Cuba. *Rev Cub Gen*. 2012 [acceso 27/05/2026];6(2):42-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52804>
13. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
14. Ersöz H, Torres-Durán M, Turner AM, Tanash H, Rodríguez García C, Corsico AG, *et al*. Sex-Differences in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Data From the EARCO Registry. *Arch Bronconeumol*. 2025;61(1):22-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.06.019>
15. Leacy EJ, Lührmann S, Kanchi LP, Schweikert A, O'Reilly MW, Sherlock M, Mcelvaney G. Sex hormone stimulation of CRISPR-modified HepG2 cells alters alpha-1 antitrypsin production. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(Suppl_1):A3472. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.2025.211>
16. García-Palenzuela R, Timiraos Carrasco R, Gómez-Besteiro MI, Lavia G, Lago Pose M, Lara B, *at al*. Detección del déficit de alfa-1 antitripsina: estudio en

pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticados en atención primaria Semergen. 2017;43(4):289-94. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2016.05.003>

17. Blanco I, Matamala N, Martínez-Delgado B. Alfa-1-antitripsina: estructura, gen, funciones, herencia y nomenclatura. En: Déficit de alfa 1 antitripsina. 2nd ed. España: Editorial Respira; 2017.

18. Pervakova MY, Mazing AV, Lapin SV, Tkachenko OY, Budkova AI, Surkova EA, *et al.* High Serum Level of IL-17 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Alpha-1 Antitrypsin PiZ Allele. *Pulm Med.* 2020;2020:9738032. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2020/9738032>

19. Malerba M, Ricciardolo F, Radaeli A, Torregiani C, Ceriani L, Mori E, *et al.* Neutrophilic inflammation and IL-8 levels in induced sputum of alpha-1-antitrypsin PiMZ subjects. *Thorax.* 2006;61(2):129-33. DOI:

<https://doi.org/10.1136/thx.2005.043471>

20. Thun GA, Ferrarotti I, Imboden M, Rochat T, Gerbase M, Kronenberg F, *et al.* SERPINA1 PiZ and PiS heterozygotes and lung function decline in the SAPALDIA cohort. *PLoS One.* 2012;7(8):e42728. DOI:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042728>

21. Yasmeen F, Pirzada RH, Ahmad B, Choi B, Choi S. Understanding Autoimmunity: Mechanisms, Predisposing Factors, and Cytokine Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024;25(14):7666. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25147666>

22. Johnson D, Jiang W. Infectious diseases, autoantibodies, and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2023;137:102962. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102962>

23. Colp C, Talavera W, Goldman D, Green J, Multz A, Lieberman J, *et al.* Profile of bronchospastic disease in Puerto Rican patients in New York City. A possible relationship to alpha 1-antitrypsin variants. *Arch Intern Med.* 1990;150(11):2349-54.

24. Townley RG, Southard JG, Radford P, Hopp RJ, Bewtra AK, Ford L. Association of MS Pi phenotype with airway hyperresponsiveness. *Chest.* 1990;98(3):594-9. DOI:

<https://doi.org/10.1378/chest.98.3.594>

25. Jiménez Moreno FX. Importancia del fenotipo de la alfa-1-antitripsina en las manifestaciones clínicas de enfermedades sistémicas autoinmunes [Tesis Doctoral]. Facultad de Medicina U.A.B; 2000 [acceso 27/05/2026]. Disponible en:

<https://hdl.handle.net/10803/4403>

26. Siri D, Farah H, Hogarth DK. Distinguishing alpha1-antitrypsin deficiency from asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(6):458-64. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.09.019>

27. Castillo Corullón S. Estudio de la utilidad clínica del perfil de estrés oxidativo en pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina. Valencia, España. [acceso 27/05/2026]. 2016 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=117177>
28. Mandurino Mirizzi F, Aljama C, Santus P, Mantero M, Omcikus M, Torres-Duran M, *et al.* Characteristics of bronchiectasis in patients with different genotypes of severe α 1-antitrypsin deficiency from the EARCO registry. ERJ Open Res. 2026;12(1):00491-2025. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00491-2025>
29. Sokoloski C, Canan M, Leitão C, Storrer K. Prevalence of SERPINA1 mutations in a bronchiectasis cohort: implications of extended screening for alpha-1 antitrypsin deficiency. J Bras Pneumol. 2025;51(5):e20250181. DOI: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20250181>
30. Pérez Pérez JA. Estudio de la prevalencia de la deficiencia de alfa-1-antitripsina en la isla de La Palma [Tesis Doctoral]. Universidad de La Laguna; 2017.
31. Löhr HF, Schlaak JF, Dienes HP, Lorenz J, Meyer zum Büschenfelde KH, Gerken G. Liver cirrhosis associated with heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type Pi MS and autoimmune features. Digestion. 1995;56(1):41-5.
32. Rodríguez-Comas J, Moreno-Vedia J, Obach M, Castaño C, de Pablo S, Alcarraz-Vizán G, *et al.* Alpha1-antitrypsin ameliorates islet amyloid-induced glucose intolerance and β -cell dysfunction. Mol Metab. 2020;37:100984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.100984>
33. Blanco I, Lipsker D, Lara B, Janciauskiene S. Neutrophilic panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: an update. Br J Dermatol. 2016;174(4):753-62. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.14309>
34. Aynaci A, Tepetam F, Cetinkaya E. Co-occurrence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD) and Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Case Report. Cureus. 2025;17(11):e96755. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.96755>
35. Aynaci A, Tepetam FM, Cetinkaya E, Yildirim N, Özden Ş. Co-occurrence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency (AATD) and Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Case Report. Cureus. 2025;17(11):e96755. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.96755>
36. Eden E, Choate R, Barker A, Addrizzo-Harris D, Aksamit TR, Daley CL, *et al.* The Clinical Features of Bronchiectasis Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, Common Variable Immunodeficiency and Primary Ciliary Dyskinesia--Results from the U.S. Bronchiectasis Research Registry. Chronic Obstr Pulm Dis. 2019;6(2):145-153. DOI: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.2.2018.0156>
37. Barnes TC, Cross A, Anderson ME, Edwards SW, Moots RJ. Relative α 1-antitrypsin deficiency in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2011;50(8):1373-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker123>

38. Singh BB, Ohm J, Quenum Zanbede FO, Chauhan P, Kroese FGM, Vissink A, *et al.* Decrease in alpha-1 antiproteinase antitrypsin is observed in primary Sjogren's syndrome condition. Autoimmunity. 2020;53(5):270-82. DOI: <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1768376>
39. Blanco LE, de Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Kassam DA, Arbesú D, Rodríguez C, *et al.* alpha1-Antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. Med Hypotheses. 2005;64(4):759-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.10.005>
40. McCarthy C, Orr C, Fee LT, Carroll TP, Dunlea DM, Hunt DJL, *et al.* Brief Report: Genetic Variation of the α_1 -Antitrypsin Gene Is Associated With Increased Autoantibody Production in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(8):1576-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40127>.
41. Grimstein C, Choi YK, Wasserfall CH, Satoh M, Atkinson MA, Brantly ML, *et al.* Alpha-1 antitrypsin protein and gene therapies decrease autoimmunity and delay arthritis development in mouse model. J Transl Med. 2011;9:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-21>
42. Mosayebi Ghasem, Mageed Rizgar A , Soheila Gharagozloo, Fazel Shokri. Differential expression of rheumatoid factor-associated idiotypes in Iranian patients with rheumatoid arthritis. Iranian Biomed J. 2007 [acceso 27/05/2026];11(1):7-13. Disponible en: <https://ibj.pasteur.ac.ir/article-1-120-en.pdf>
42. American College of Rheumatology. Antinuclear Antibodies (ANA) Atlanta (GA): American College of Rheumatology. 2025 [acceso 27/05/2026]. Disponible en: <https://ibj.pasteur.ac.ir/article-1-120-en.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Sergio Fernández García, Bárbara Torres Rives.

Curación de datos: Sergio Fernández García, Bárbara Torres Rives, Teresa Collazo Mesa.

Análisis formal: Sergio Fernández García, Bárbara Torres Rives, Teresa Collazo Mesa.

Investigación: Sergio Fernández García, Bárbara Torres Rives, Teresa Collazo Mesa, Hilda Roblejo Balbuena.

Metodología: Sergio Fernández García, Bárbara Torres Rives, Hilda Roblejo Balbuena.

Administración del proyecto: Sergio Fernández García

Software: Sergio Fernández García, Bárbara Torres Rives, Teresa Collazo Mesa.

Supervisión: Sergio Fernández García, Hilda Roblejo Balbuena.

Validación: Sergio Fernández García.

Visualización: Sergio Fernández García.

Redacción del borrador original: Sergio Fernández García, Bárbara Torres Rives, Hilda Roblejo Balbuena.

Redacción, revisión y edición: Sergio Fernández García, Bárbara Torres Rives, Teresa Collazo Mesa, Hilda Roblejo Balbuena.